

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

FEBUXOSTAT AB 120 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 120 mg de fébuxostat (sous forme hémihydratée).

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 114,75 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé jaune pâle à jaune, de forme ovale biconvexe, avec la gravure « FEB » d'un côté et « 120 » de l'autre côté. La taille est de 19,2 mm x 8,7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FEBUXOSTAT AB est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit (incluant des antécédents ou la présence de tophus et/ou d'arthrite goutteuse).

FEBUXOSTAT AB est indiqué dans la prévention et le traitement de l'hyperuricémie, chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de Syndrome de Lyse Tumorale (TLS).

FEBUXOSTAT AB est indiqué chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Goutte : La dose recommandée de FEBUXOSTAT AB est de 80 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. Si l'uricémie est > 6 mg/dL (357 µmol/L) après deux à quatre semaines de traitement, l'administration de FEBUXOSTAT AB 120 mg une fois par jour peut être envisagée.

L'action de FEBUXOSTAT AB est suffisamment rapide pour permettre un nouveau dosage de l'uricémie après deux semaines de traitement. L'objectif thérapeutique est la diminution et le maintien de l'uricémie au-dessous de 6 mg/dL (357µmol/L).

Un traitement préventif des crises de goutte est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Lyse Tumorale : La dose recommandée de FEBUXOSTAT AB est de 120 mg une fois par jour, administrée par voie orale, pendant ou en dehors des repas. FEBUXOSTAT AB doit être commencé deux jours avant le début du traitement cytotoxique et poursuivi pour une durée minimum de 7 jours; cependant le traitement peut être prolongé jusqu'à 9 jours selon la durée de la chimiothérapie en fonction de la clinique.

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été totalement évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubrique 5.2).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

L'efficacité et la tolérance du fébuxostat n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh).

Goutte : La dose recommandée est de 80 mg chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée.

Syndrome de Lyse Tumorale : Dans l'étude pivot de phase III (FLORENCE) seuls les sujets insuffisants hépatiques sévères ont été exclus de l'étude. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire pour les patients participant à l'étude sur la base de leur fonction hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de FEBUXOSTAT AB chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

FEBUXOSTAT AB doit être pris par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1 (voir également rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Affections cardio-vasculaires

Traitement de l'hyperuricémie chronique

Chez les patients déjà atteints de maladies cardiovasculaires sévères (par exemple : infarctus du myocarde, AVC ou angor instable) pendant le développement du produit et dans une étude post-AMM (CARES), un nombre plus élevé d'événements cardiovasculaires fatals a été observé avec le fébuxostat comparativement à l'allopurinol. Cependant, dans une étude post-AMM (FAST) plus récente, le fébuxostat a été non inférieur à l'allopurinol sur l'incidence des événements cardiovasculaires fatals et non fatals. Le traitement de ce groupe de patients doit être pratiqué avec prudence et ces patients doivent être surveillés régulièrement. Pour plus de détails sur la tolérance cardiovasculaire du fébuxostat, se reporter aux sections 4.8 et 5.1.

Prévention et traitement de l'hyperuricémie chez les patients à risque de TLS

Les patients en chimiothérapie pour traiter des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de Syndrome de Lyse Tumorale traités avec FEBUXOSTAT AB doivent être sous surveillance cardiaque selon la situation clinique.

Allergie au médicament/hypersensibilité

De rares cas de graves réactions allergiques/d'hypersensibilité, incluant des syndromes de Stevens-Johnson pouvant être fatal, des nécrolyses épidermiques toxiques (Syndrome de Lyell), et des

réactions/chocs anaphylactiques aigus, ont été rapportés après commercialisation. Dans la plupart des cas, ces réactions sont survenues durant le premier mois de traitement par fébuxostat. Pour certains de ces patients, il a été rapporté une insuffisance rénale et/ou un antécédent d'hypersensibilité à l'allopurinol. Dans certains cas, les réactions graves d'hypersensibilité, dont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), étaient associées à de la fièvre, une atteinte hématologique, rénale ou hépatique.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions allergiques / d'hypersensibilité et doivent être étroitement surveillés au regard de ces symptômes (voir rubrique 4.8). Le traitement par fébuxostat doit être immédiatement arrêté en cas de survenue de réactions graves allergiques/d'hypersensibilité, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, étant donné que l'arrêt précoce du traitement est associé à un meilleur pronostic. Si le patient a développé une réaction allergique/d'hypersensibilité incluant le syndrome de Stevens-Johnson ou une réaction/choc anaphylactique aigu, le traitement par fébuxostat ne doit jamais être réinstauré.

Crise de goutte

Le traitement par fébuxostat ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte. Des crises de goutte peuvent survenir en début de traitement en raison d'une variation de l'uricémie qui entraîne une mobilisation des cristaux d'urate à partir des dépôts tissulaires (voir rubriques 4.8 et 5.1). Lors de l'instauration d'un traitement par fébuxostat, un traitement préventif de la crise de goutte par un anti-inflammatoire non stéroïdien ou par la colchicine est recommandé pendant au moins six mois (voir rubrique 4.2).

En cas de survenue d'une crise de goutte au cours du traitement, ne pas interrompre la prise de fébuxostat. Un traitement de la crise de goutte adapté à chaque patient doit être administré simultanément. La fréquence et l'intensité des crises de goutte diminuent lors de la poursuite du traitement par fébuxostat.

Dépôt de xanthine

Chez les patients ayant une production d'urate fortement accrue (par exemple affection maligne traitée, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine au niveau urinaire peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires. Cela n'a pas été observé lors de l'étude clinique pivot avec FEBUXOSTAT AB pour le Syndrome de Lyse Tumorale. En l'absence d'expérience clinique avec le fébuxostat, son administration n'est pas recommandée chez les patients ayant le syndrome de Lesch-Nyhan.

Mercaptopurine/azathioprine

L'administration du fébuxostat n'est pas recommandée chez les patients traités simultanément par mercaptopurine/ azathioprine car l'inhibition de la xanthine oxydase par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de mercaptopurine/azathioprine qui peut provoquer une toxicité sévère. Si cette association ne peut être évitée, une diminution de la posologie de mercaptopurine/azathioprine à 20% ou moins de la dose préalablement prescrite est recommandée afin d'éviter les possibles effets hématologiques (voir les rubriques 4.5 et 5.3).

Les patients devront être étroitement surveillés et la dose de mercaptopurine/ azathioprine doit être modifiée sur la base de l'évaluation de la réponse thérapeutique et l'apparition des effets toxiques possibles.

Greffe d'organe

En l'absence d'expérience clinique chez le patient ayant reçu une greffe d'organe, l'utilisation de fébuxostat n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Théophylline

L'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline 400 mg en dose unique à des sujets sains a démontré l'absence de toute interaction pharmacocinétique (voir rubrique 4.5). Le fébuxostat 80 mg peut être prescrit chez les patients traités par théophylline sans risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Affections hépatiques

Les résultats combinés des études cliniques de phase 3 ont montré de légères anomalies du bilan hépatique chez des patients (5,0%) traités par fébuxostat. La réalisation d'un bilan hépatique est recommandée avant l'instauration du traitement par fébuxostat et périodiquement par la suite, en fonction du jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Affections de la thyroïde

Au cours des études d'extension en ouvert à long terme, une augmentation du taux de TSH (> 5,5 µUI/mL) a été observée chez des patients traités au long cours par fébuxostat (5,5%). Le fébuxostat doit être prescrit avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne (voir rubrique 5.1).

Lactose

Les comprimés de fébuxostat contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par 80 mg de comprimés pelliculés, soit essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Mercaptopurine/azathioprine

En raison de son mécanisme d'action inhibiteur de la Xanthine Oxydase (XO), l'administration concomitante de fébuxostat n'est pas recommandée. L'inhibition de la XO par le fébuxostat peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et provoquer une myelotoxicité. En cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20 % ou moins de la dose préalablement prescrite (voir les rubriques 4.4 et 5.3). L'adéquation de l'ajustement posologique proposé, qui reposait sur une analyse de modélisation et de simulation à partir de données précliniques chez le rat, a été confirmée par les résultats d'une étude clinique d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains, recevant 100 mg d'azathioprine seule et une dose réduite d'azathioprine (25 mg) en association avec le fébuxostat (40 ou 120 mg).

Aucune étude d'interaction entre le fébuxostat avec autre chimiothérapie cytotoxique n'a été menée. Dans l'étude pivot sur le Syndrome de Lyse Tumorale, fébuxostat 120 mg a été administré quotidiennement aux patients suivant divers protocoles de chimiothérapie, incluant les anticorps monoclonaux.

Cependant, aucune interaction médicamenteuse ou interactions entre des médicaments et la maladie n'ont été analysées durant l'étude. Par conséquent, des interactions possibles avec un traitement cytotoxique concomitant ne peuvent être exclues.

Rosiglitazone / Substrats du CYP2C8

Il a été montré que le fébuxostat était un inhibiteur faible du CYP2C8 *in vitro*. Dans une étude chez des sujets sains, l'administration concomitante de 120 mg de fébuxostat une fois par jour et de 4 mg de rosiglitazone en prise unique par voie orale, n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone ni sur son métabolite, le N-desmethyl rosiglitazone, indiquant que le fébuxostat n'est pas un inhibiteur de l'enzyme CYP2C8 *in vivo*. Ainsi, l'administration concomitante de fébuxostat et de rosiglitazone ou d'autres substrats du CYP2C8 ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie de ces produits.

Théophylline

Une étude d'interaction chez des sujets sains a été menée avec le fébuxostat afin d'évaluer si l'inhibition de la XO peut induire une élévation des concentrations de théophylline circulante comme cela a été décrit avec d'autres inhibiteurs de la XO. Les résultats de l'étude ont montré que

l'administration concomitante de fébuxosta 80 mg une fois par jour et de théophylline 400 mg en dose unique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique et la sécurité de la théophylline. Aucune précaution particulière n'est donc recommandée en cas d'administration concomitante de fébuxostat 80 mg et de théophylline. Aucune donnée n'est disponible pour le fébuxostat 120 mg.

Naproxène et autres inhibiteurs de la glycuronidation

Le métabolisme du fébuxostat dépend des enzymes Urindine Glucuronyl Transférase (UGT). Les médicaments qui inhibent la glycuronidation, tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le probénécide, pourraient théoriquement affecter l'élimination du fébuxostat. Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de fébuxostat et de naproxène 250 mg deux fois par jour a été associée à une augmentation de l'exposition au fébuxostat (C_{max} 28%, ASC 41% et $t_{1/2}$ 26%). Au cours des études cliniques, l'administration de naproxène ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou inhibiteurs de la Cox 2 n'a pas été associée à une augmentation cliniquement significative des événements indésirables.

Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec le naproxène sans qu'une adaptation de la posologie du fébuxostat ou du naproxène ne soit nécessaire.

Inducteurs de la glycuronidation

Les inducteurs puissants des enzymes UGT peuvent accroître le métabolisme et diminuer l'efficacité du fébuxostat. Un contrôle de l'uricémie est donc recommandé une à deux semaines après le début d'un traitement par un inducteur puissant de la glycuronidation. A l'inverse, l'arrêt du traitement par un inducteur pourrait se traduire par une augmentation de la concentration plasmatique du fébuxostat.

Colchicine/indométacine/hydrochlorothiazide/warfarine

Le fébuxostat peut être administré de façon concomitante avec la colchicine ou l'indométacine sans adaptation de la dose de l'une ou l'autre des substances actives.

Aucune adaptation posologique du fébuxostat n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide.

Aucune adaptation posologique de la warfarine n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fébuxostat. L'administration concomitante de fébuxostat (80 mg ou 120 mg en une prise par jour) et de warfarine n'a pas montré d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine chez des sujets sains. L'INR et l'activité du facteur VII n'ont pas non plus été affectés par la co-administration de fébuxostat.

Désipramine/substrats du CYP2D6

Le fébuxostat exerce un léger effet inhibiteur du CYP2D6 *in vitro*. Lors d'une étude chez le volontaire sain, l'administration de 120 mg de FEBUXOSTAT AB une fois par jour a conduit à une augmentation moyenne de 22% de l'ASC de la désipramine, substrat du CYP2D6, témoignant d'un faible effet inhibiteur potentiel du fébuxostat sur le CYP2D6 *in vivo*. L'administration concomitante de fébuxostat avec d'autres substrats du CYP2D6 ne devrait donc pas nécessiter d'adaptation de la posologie de ces produits.

Antiacides

La prise concomitante d'un antiacide contenant des hydroxydes de magnésium et d'aluminium a retardé l'absorption du fébuxostat (d'environ une heure) et a induit une diminution de 32% de la C_{max} , mais sans modification significative de l'ASC. Le fébuxostat peut donc être administré sans tenir compte de la prise concomitante d'un anti-acide.

4.6 Fécondité, grossesse et l'allaitement

Grossesse

Les données recueillies sur un nombre très limité de grossesses n'ont pas révélé d'effet délétère du fébuxostat sur la grossesse ou sur le fœtus / nouveau-né. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal

ou la mise bas (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

L'excrétion du fébuxostat dans le lait maternel n'est pas connue. Des études menées chez l'animal ont montré une excrétion du principe actif dans le lait et une altération du développement des petits allaités. Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu. Le fébuxostat ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les études de reproduction chez l'animal à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effets néfastes dose dépendant sur la fécondité (voir rubrique 5.3). L'effet de FEBUXOSTAT AB sur la fécondité chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Somnolence, sensations vertigineuses, paresthésies et vision floue ont été rapportés au cours du traitement par fébuxostat. Les patients doivent être prudents avant de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses tant qu'ils ne sont pas assurés que FEBUXOSTAT AB ne nuit pas à leurs performances.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques (4 072 patients traités par au moins une dose de 10 mg à 300 mg), des études de sécurité post-AMM (étude FAST : 3001 patients traités avec une dose de 80 mg à 120 mg) et après commercialisation chez les patients goutteux sont des crises de gouttes, des anomalies de la fonction hépatique, des diarrhées, des nausées, des maux de tête, des sensations vertigineuses, des dyspnées, des éruptions, du prurit, des arthralgies, des myalgies, des douleurs aux extrémités, de l'œdème et de la fatigue. Ces effets indésirables étaient généralement de sévérité légère ou modérée. De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, dont certaines étaient associées à des symptômes généraux, et de rares événements de mort subite cardiaque, ont été observées après commercialisation.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) survenant chez les patients traités par fébuxostat sont mentionnés ci-dessous. Les fréquences sont basées sur des études et après la commercialisation chez des patients atteints de goutte.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Tableau 1 : Effets indésirables lors des études de phase 3, des études d'extension à long terme, des études de sécurité post-AMM et après commercialisation chez les patients atteints de goutte.

Affections hématologiques et système lymphatique	<u>Rare</u> Pancytopénie, thrombocytopénie, agranulocytose*, anémie [#]
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réaction anaphylactique*, hypersensibilité médicamenteuse*
Troubles endocriniens	<u>Peu fréquent</u> TSH sanguine augmentée, hypothyroïdie [#]
Affections oculaires	<u>Peu fréquent</u> Vision trouble <u>Rare</u> Occlusion de l'artère rétinienne [#]

Troubles du métabolisme et de la nutrition	<p><u>Fréquent</u>*** Crises de goutte <u>Peu fréquent</u> Diabète sucré, hyperlipidémie, diminution de l'appétit, prise de poids <u>Rare</u> Perte de poids, augmentation de l'appétit, anorexie</p>
Affections psychiatriques	<p><u>Peu fréquent</u> Diminution de la libido, insomnie <u>Rare</u> Nervosité, humeur dépressive[#], troubles du sommeil[#]</p>
Affections du système nerveux	<p><u>Fréquent</u> Maux de tête, sensations vertigineuses <u>Peu fréquent</u> Paresthésies, hémiparésie, somnolence, léthargie[#], altération du goût, hypoesthésie, hyposmie <u>Rare</u> Agueusie[#], sensations de brûlure[#]</p>
Affections auditives et du labyrinthe	<p><u>Peu fréquent</u> Acouphènes <u>Rare</u> Vertiges[#]</p>
Affections cardiaques	<p><u>Peu fréquent</u> Fibrillation auriculaire, palpitations, anomalies de l'ECG, bloc de branche gauche (voir section Syndrome de Lyse Tumorale), tachycardie sinusale (voir section Syndrome de Lyse Tumorale), arythmies[#] <u>Rare</u> Mort subite cardiaque*</p>
Affections vasculaires	<p><u>Peu fréquent</u> Hypertension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hémorragie (voir section Syndrome de Lyse Tumorale) <u>Rare</u> Collapsus circulatoire[#]</p>
Affections respiratoires	<p><u>Fréquent</u> Dyspnée <u>Peu fréquent</u> Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies respiratoires inférieures[#], toux, rhinorrhées[#] <u>Rare</u> Pneumonie[#]</p>
Affections gastro-intestinales	<p><u>Fréquent</u> Diarrhées**, nausées <u>Peu fréquent</u> Douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes[#], distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, vomissements, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, selles fréquentes, flatulences, gêne gastro-intestinale, ulcération buccale, gonflement des lèvres[#], pancréatite <u>Rare</u> Perforation gastro-intestinale[#], stomatite[#]</p>
Affections hépatobiliaires	<p><u>Fréquent</u> Anomalies du bilan hépatique** <u>Peu fréquent</u> Cholélithiase <u>Rare</u> Hépatite, jaunisse*, lésion du foie*, cholécystite[#]</p>
Affections de la peau et du tissu	<p><u>Fréquent</u></p>

<p>sous-cutané</p>	<p>Éruptions (incluant éruptions de type varié rapportées avec une fréquence plus faible, voir ci-dessous), prurit <u>Peu fréquent</u> Dermate, urticaire, décoloration de la peau, lésions cutanées, pétéchie, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, hyperhydrose, alopecie, eczéma[#], érythème, sueurs nocturnes[#], psoriasis[#], rash prurigineux[#] <u>Rare</u> Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*, syndrome de Stevens-Johnson*, angiodème*, syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)*, éruption généralisée (grave)*, éruption exfoliative, éruption folliculaire, éruption vésiculaire, éruption pustuleuse, éruption érythémateuse, éruption morbilliforme</p>
<p>Affections musculo-squelettiques et systémiques</p>	<p><u>Fréquent</u> Arthralgie, myalgies, extrémités douloureuses[#] <u>Peu fréquent</u> Arthrite, douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, contracture musculaire, bursite, tuméfaction articulaire[#], dorsalgie[#], raideur musculo-squelettique[#], raideur articulaire <u>Rare</u> Rhabdomyolyse*, syndrome de la coiffe des rotateurs[#], pseudopolyarthrite rhizomélique[#]</p>
<p>Affections du rein et des voies urinaires</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Insuffisance rénale, lithiase rénale, hématurie, pollakiurie, protéinurie, miction impérieuse, infection des voies urinaires[#] <u>Rare</u> Néphrite tubulo-interstitielle*</p>
<p>Affections du système de reproduction et des seins</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Dysfonction érectile</p>
<p>Troubles généraux et anomalies au site d’administration</p>	<p><u>Fréquent</u> Œdème, fatigue <u>Peu fréquent</u> Douleurs thoraciques, gêne dans la poitrine douleur[#], malaise[#] <u>Rare</u> Soif, sensation de chaud[#]</p>
<p>Modifications des paramètres biologiques</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Augmentation de l’amylasémie, diminution de la numération plaquettaire, diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation de la créatininémie, diminution de l’hémoglobininémie, augmentation de l’urémie, augmentation de la triglycéridémie, augmentation de la cholestérolémie, diminution de l’hématocrite, augmentation de la lactate déshydrogénase dans le sang, augmentation de la kaliémie, élévation de l’INR[#] <u>Rare</u> Augmentation de la glycémie, allongement du temps de céphaline activée, diminution des globules rouges, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des créatine phosphokinases dans le sang*</p>
<p>Lésions, intoxications et complications d’interventions</p>	<p><u>Peu fréquent</u> Contusions[#]</p>

*Effets indésirables liés au traitement issus des données après commercialisation.

*Les résultats combinés des études de phase 3 ont montré des diarrhées non infectieuses et des anomalies de la fonction hépatique plus fréquentes chez les patients traités de façon concomitante par la colchicine.

***Voir rubrique 5.1 pour l'incidence des crises de goutte dans les études de phase 3 randomisées et contrôlées.

Effets indésirables provenant des études de sécurité post-AMM

Description des événements indésirables spécifiques

De rares réactions graves d'hypersensibilité au fébuxostat, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), et de réaction/choc anaphylactique ont été observées après commercialisation. Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique sont caractérisés par une éruption cutanée progressive, accompagnée de bulles ou de lésions des muqueuses et une irritation oculaire. Les réactions d'hypersensibilité au fébuxostat peuvent être associées aux symptômes suivants : réactions cutanées caractérisées par une éruption maculo-papuleuse infiltrée, une éruption généralisée ou exfoliative, mais aussi des lésions cutanées, un œdème de la face, de la fièvre, des anomalies du bilan sanguin telles qu'une thrombocytopenie et une éosinophilie, et atteinte d'un organe unique ou multiviscérale (du foie et des reins incluant une néphrite tubulo-interstitielle) (voir rubrique 4.4).

Les crises de goutte ont fréquemment été observées peu après le début du traitement et au cours des premiers mois. Par la suite, la fréquence des crises de goutte diminue dans le temps. Une prophylaxie des crises de goutte est recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Syndrome de Lyse Tumorale

Résumé du profil de tolérance

Dans l'étude pivot FLORENCE (FLO-01) de phase 3, randomisée, en double aveugle, comparant le fébuxostat à l'allopurinol (346 patients sous chimiothérapie pour des hémopathies malignes et à risque intermédiaire ou à haut risque de TLS), seulement 22 (6.4%) sur l'ensemble des patients ont présenté des effets indésirables, à savoir 11 (6.4%) patients dans chaque groupe de traitement. La majorité des effets indésirables étaient légers ou modérés.

Au total, l'étude FLORENCE ne met pas en évidence de problème particulier de tolérance en plus de celle déjà connue avec FEBUXOSTAT AB dans le traitement de la goutte, à l'exception des trois effets indésirables suivants (listés ci-dessus dans le tableau 1).

Affections cardiaques :

Peu fréquent : bloc de branche gauche, tachycardie sinusale.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : hémorragie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparation antigoutte, inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA03

Mécanisme d'action

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines chez l'homme et résulte de la cascade hypoxanthine → xanthine → acide urique. Ces deux étapes sont catalysées par la xanthine oxydase (XO). Le fébuxostat est un dérivé 2-arylthiazole qui exerce son effet thérapeutique de diminution de l'uricémie en inhibant sélectivement la XO. Le fébuxostat est un inhibiteur non purinique puissant et sélectif de la XO (NP-SIXO). *In vitro*, sa constante d'inhibition K_i est inférieure à une nanomole. fébuxostat inhibe de façon puissante les formes oxydée et réduite de la XO. Aux concentrations thérapeutiques, le fébuxostat n'inhibe pas les autres enzymes intervenant dans le métabolisme des purines ou des pyrimidines (guanine désaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase, orotate phosphoribosyltransférase, orotidine monophosphate décarboxylase ou purine nucléoside phosphorylase).

Efficacité et sécurité cliniques

Goutte

L'efficacité de FEBUXOSTAT AB a été démontrée au cours de trois études pivots de phase 3 (les deux études pivots APEX et FACT et l'étude additionnelle CONFIRMS décrites ci-dessous) menées chez 4101 patients présentant une hyperuricémie et une goutte. Dans chacune des études pivots de phase 3, FEBUXOSTAT AB a démontré sa supériorité vis à vis de l'allopurinol pour diminuer et maintenir l'uricémie. Le critère principal d'efficacité au cours des études APEX et FACT était la proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 μ mol/L) au cours des 3 dernières mesures mensuelles. Au cours de l'étude additionnelle de phase III CONFIRMS, dont les résultats ont été obtenus après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL à la dernière visite. Aucun patient ayant reçu une greffe d'organe n'a été inclus dans ces études (voir rubrique 4.2).

Étude APEX : L'étude APEX (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 28 semaines contrôlée contre placebo et allopurinol. Mille soixante-douze (1072) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : placebo (n=134), FEBUXOSTAT AB 80 mg une fois par jour (n=267), FEBUXOSTAT AB 120 mg une fois par jour (n=269), FEBUXOSTAT AB 240 mg une fois par jour (n=134) ou allopurinol (300 mg une fois par jour [n=258] chez les patients dont la créatinémie initiale était \leq 1,5 mg/dL ou 100 mg une fois par jour [n=10] chez ceux dont la créatinémie initiale était > 1,5 mg/dL et \leq 2,0 mg/dL). La dose de 240 mg de fébuxostat (deux fois la plus forte dose recommandée) a été étudiée pour évaluer la tolérance.

L'étude APEX a démontré la supériorité statistiquement significative de FEBUXOSTAT AB 80 mg une fois par jour et de FEBUXOSTAT AB 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré aux doses conventionnelles de 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) sur la diminution de l'uricémie en dessous du seuil de 6 mg/dL (357 μ mol/L) (voir tableau 2 et figure 1).

Étude FACT : L'étude FACT (Febuxostat Allopurinol Controlled Trial) est une étude de phase 3 multicentrique randomisée, menée en double insu, d'une durée de 52 semaines, contrôlée contre allopurinol. Sept cent soixante (760) patients ont été randomisés dans les groupes suivants : FEBUXOSTAT AB 80 mg une fois par jour (n=256), FEBUXOSTAT AB 120 mg une fois par jour (n=251) et allopurinol 300 mg une fois par jour (n=253).

L'étude FACT a montré la supériorité statistiquement significative de FEBUXOSTAT AB 80 mg une fois par jour et de FEBUXOSTAT AB 120 mg une fois par jour par rapport à l'allopurinol administré à la dose conventionnelle de 300 mg sur la réduction et le maintien de l'uricémie au-dessous du seuil de 6 mg/dL (357 μ mol/L).

Le tableau 2 résume les résultats sur le critère principal d'efficacité.

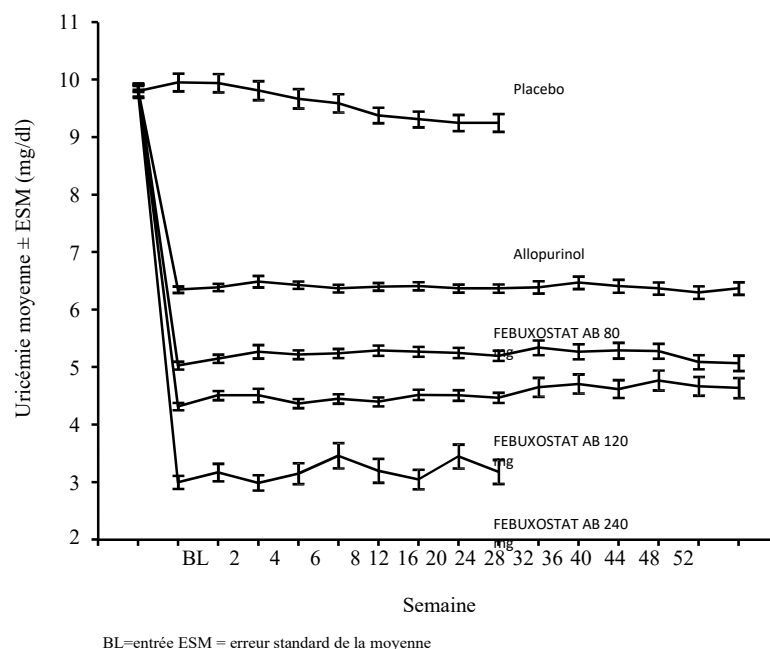
Tableau 2
Proportion des patients présentant une uricémie < 6,0 mg/dL (357 µmol/L)
Au cours des trois dernières visites mensuelles

Étude	FEBUXOSTAT AB 80 mg 1x/jour	FEBUXOSTAT AB 120 mg 1x/jour	Allopurinol 300/ 100 mg 1x/jour ¹
APEX (28 semaines)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 semaines)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Résultats regroupés	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ Les résultats observés chez les sujets recevant 100 mg une fois par jour (n= 10, créatininémie > 1,5 et ≤ 2,0 mg/dL) ou 300 mg une fois par jour (n=509) ont été regroupés pour les analyses.
* p < 0,001 vs allopurinol, # p < 0,001 vs 80 mg

La diminution de l'uricémie sous l'effet de FEBUXOSTAT AB a été rapide et persistante. Une réduction de l'uricémie sous le seuil de 6,0 mg/dL (357 µmol/L) a été notée dès la visite en semaine 2 et s'est maintenue pendant toute la durée du traitement. La figure 1 présente l'évolution de l'uricémie moyenne au cours du temps dans chaque groupe de traitement au cours des deux études pivots de phase 3.

Figure 1 Uricémie moyenne des études pivots de phase 3 (résultats combinés)



Note : 509 patients ont reçu l'allopurinol à raison de 300 mg 1x/jour ; 10 patients dont la créatininémie était > 1,5 et ≤ 2.0 mg/dL ont reçu 100 mg 1x/jour (10 patients sur 268 dans l'étude APEX). La dose de 240 mg a été utilisée pour évaluer la tolérance du fébuxostat à une dose deux fois supérieure à la dose maximale recommandée).

Etude CONFIRMS : l'étude CONFIRMS est une étude de phase 3, randomisée, contrôlée, d'une durée de 26 semaines dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du fébuxostat 40 et 80 mg comparativement à l'allopurinol 300 ou 200 mg chez des patients atteints de goutte et présentant une hyperuricémie. 2 269 patients ont été randomisés : groupe FEBUXOSTAT AB 40 mg une fois par jour (n = 757), groupe FEBUXOSTAT AB 80 mg une fois par jour (n = 756), groupe allopurinol 300/200 mg une fois par jour (n = 756). Au moins 65% des patients avaient une insuffisance rénale légère

(clairance de la créatinine comprise entre 30 et 89 mL/min). Une prophylaxie des crises de goutte était obligatoire pendant les 26 semaines de traitement.

La proportion de patients avec une uricémie < 6 mg/dL (357 µmol/L) à la dernière visite était de 45% dans le groupe fébuxostat 40 mg, 67% dans le groupe fébuxostat 80 mg et 42% dans le groupe allopurinol 300/200 mg.

Critère principal dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux

L'étude APEX a évalué l'efficacité chez 40 patients insuffisants rénaux (définie par une créatininémie initiale > 1,5 mg/dl et ≤ 2,0 mg/dl). Chez les insuffisants rénaux randomisés dans le groupe allopurinol, la dose a été limitée à 100 mg une fois par jour. Le critère principal d'efficacité a été atteint sous FEBUXOSTAT AB chez 44% (80 mg une fois par jour), 45% (120 mg une fois par jour) et 60% (240 mg une fois par jour) des patients contre 0% des patients inclus dans le groupe allopurinol 100 mg une fois par jour et dans le groupe placebo.

La diminution de l'uricémie en pourcentage n'a pas différé de façon cliniquement significative en fonction de l'état de la fonction rénale (58% dans le groupe fonction rénale normale et 55% dans le groupe dysfonction rénale sévère).

Une analyse, définie de façon prospective dans l'étude CONFIRMS, effectuée chez les patients atteints de goutte présentant une insuffisance rénale légère à modérée (65% des patients étudiés) a montré que le fébuxostat était significativement plus efficace que l'allopurinol 300/200 mg pour abaisser l'uricémie en deçà de 6 mg/dL.

Critère principal dans le sous-groupe des patients présentant une uricémie ≥ 10 mg/dL

L'uricémie initiale était ≥ 10 mg/dL chez environ 40% des patients inclus dans les études APEX et FACT (considérées simultanément). Dans ce sous-groupe, le critère principal d'efficacité (uricémie < 6,0 mg/dL aux 3 dernières visites) a été atteint sous FEBUXOSTAT AB chez 41% (80 mg une fois par jour), 48% (120 mg une fois par jour) et 66% (240 mg une fois par jour) des patients contre 9% des patients inclus dans les groupes allopurinol 300 mg/100 mg une fois par jour et 0% dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude CONFIRMS, la proportion de patients ayant atteint le critère principal d'efficacité (uricémie < 6 mg/dL à la dernière visite) parmi ceux ayant une uricémie initiale ≥ 10 mg/dL était de 27% (66/249) chez les patients traités par fébuxostat 40 mg une fois par jour, 49% (125/254) chez les patients traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour et 31% (72/230) chez les patients traités par allopurinol 300/200 mg.

Critères cliniques : proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte

Etude APEX : au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36%) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) et placebo (20%). Les crises ont augmenté après la période de prophylaxie puis ont diminué graduellement au cours du temps. Entre 46% et 55% des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 28. Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 24 – semaine 28) ont été observées chez 15% des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg, 14% des sujets du groupe allopurinol 300 mg et 20% des sujets du groupe placebo.

Etude FACT : au cours de la période de prophylaxie de 8 semaines, une proportion plus importante de sujets du groupe fébuxostat 120 mg (36%) a nécessité un traitement de la crise de goutte comparativement aux groupes fébuxostat 80 mg (22%) et allopurinol 300 mg (21%). Après la période de prophylaxie de 8 semaines, l'incidence des crises a augmenté puis a graduellement diminué au cours du temps (64% et 70% des sujets ont reçu un traitement de la crise de goutte de la semaine 8 à la semaine 52). Les crises de goutte survenues durant les 4 dernières semaines de l'étude (semaine 49 – semaine 52) ont été observées chez 6 à 8% des sujets du groupe fébuxostat 80/120 mg et 11% des sujets du groupe allopurinol 300 mg.

La proportion des sujets ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (études APEX et FACT) a

été numériquement plus faible dans les groupes où l'uricémie moyenne après l'entrée dans l'étude avait été < 6,0 mg/dL, < 5,0 mg/dL ou < 4,0 mg/dL que dans le groupe où elle avait été ≥ 6,0 mg/dL au cours des 32 dernières semaines de traitement (intervalles semaine 20 – semaine 24 à semaines 49 – 52).

Au cours de l'étude CONFIRMS, les proportions de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte (du 1^{er} jour au 6^{ème} mois) étaient de 31% et 25% respectivement dans le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe allopurinol. Aucune différence n'a été observée entre la proportion de patients ayant nécessité un traitement de la crise de goutte entre le groupe fébuxostat 80 mg et le groupe fébuxostat 40 mg.

Etudes d'extension en ouvert à long terme

Etude EXCEL (C02-021) : l'étude EXCEL était une étude d'extension de phase 3, d'une durée de 3 ans, effectuée en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre allopurinol, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les études pivots de phase 3 (APEX ou FACT). Au total 1 086 patients ont été inclus : groupe FEBUXOSTAT AB 80 mg une fois par jour (n = 649), groupe FEBUXOSTAT AB 120 mg une fois par jour (n = 292) et groupe allopurinol 300/100 mg une fois par jour (n = 145). Environ 69% des patients n'ont pas nécessité de modification de leur traitement pour parvenir à un traitement final stable. Les patients ayant 3 mesures d'uricémie consécutives > 6 mg/dL ont été sortis de l'étude.

Les niveaux d'uricémie se sont maintenus au cours du temps (91% et 93% respectivement des patients traités par fébuxostat 80 mg et 120 mg avaient une uricémie < 6 mg/dL à 36 mois).

Les données recueillies pendant 3 ans ont montré une diminution de l'incidence des crises de goutte, un traitement pour une crise de goutte s'étant avéré nécessaire chez moins de 4% des patients (plus de 96% des patients n'ont pas été traités pour une crise de goutte) entre les 16^{ème} et 24^{ème} mois et entre les 30^{ème} et 36^{ème} mois.

Respectivement 46 et 38% des patients ayant un traitement final stable par fébuxostat 80 ou 120 mg une fois par jour ont eu une résolution complète du premier tophus palpable entre la visite initiale et la dernière visite.

L'étude TMX-01-005 (FOCUS) était une étude d'extension de phase 2 d'une durée de 5 ans, en ouvert, multicentrique, évaluant la tolérance chez les patients qui avaient terminé les 4 semaines de traitement par fébuxostat en double aveugle de l'étude de détermination de doses TMX-00-004. 116 patients ont été inclus et ont été traités par fébuxostat 80 mg une fois par jour. 62% des patients n'ont pas nécessité d'ajustement de la posologie pour maintenir une uricémie < 6 mg/dL et 38% des patients ont nécessité une adaptation de la posologie avant d'atteindre un traitement final stable.

La proportion de patients avec une uricémie < 6 mg/dL (357 µmol/L) à la dernière visite était supérieure à 80% (de 81 à 100%) pour chacune des doses de fébuxostat.

Au cours des études cliniques de phase 3, de légères anomalies du bilan hépatique ont été enregistrées chez des patients (5,0%) traités par le fébuxostat. Ce pourcentage a été similaire à celui rapporté avec l'allopurinol (4,2%) (voir rubrique 4.4). Au cours des études d'extension ouvertes à long terme, une augmentation du taux de TSH (>5,5 µUI/mL) a été constatée chez des patients traités au long cours par le fébuxostat (5,5%) et par l'allopurinol (5,8%) (voir rubrique 4.4).

Etudes à long terme après commercialisation

L'étude CARES était une étude multicentrique, randomisée, en double insu et de non infériorité comparant les résultats CV avec le fébuxostat par rapport à l'allopurinol chez les patients souffrant de goutte et des antécédents de maladie CV majeure, comprenant l'IM, l'hospitalisation pour angine instable, la procédure de revascularisation coronaire ou cérébrale, l'accident vasculaire cérébral, l'attaque ischémique transitoire hospitalisée, la maladie vasculaire périphérique ou le diabète sucré avec des preuves de maladie microvasculaire ou macrovasculaire. Pour réaliser le sUA moins de 6 mg/dl, la dose de fébuxostat a été titrée de mg 40 jusqu'à mg 80 (indépendamment de la fonction

rénale) et la dose de l'allopurinol a été titrée dans les incréments de mg 100 de mg 300 à mg 600 chez les patients présentant la fonction rénale normale et l'affaiblissement rénal doux et de mg 200 à 400 chez les patients présentant l'affaiblissement rénal modéré.

Le critère d'évaluation principal dans CARES était le moment de la première occurrence de MACE, un composite d'IM non fatal, d'accident vasculaire cérébral non mortel, de décès CV et d'angine instable avec revascularisation coronaire urgente.

Les critères d'évaluation (primaires et secondaires) ont été analysés selon l'analyse de l'intention de traiter (ITT), comprenant tous les sujets qui ont été randomisés et qui ont reçu au moins une dose de médicament à double insu.

Dans l'ensemble, 56,6 % des patients ont interrompu prématurément le traitement de l'essai et 45 % des patients n'ont pas terminé toutes les visites de l'essai.

Au total, 6.190 patients ont été suivis pour une médiane de 32 mois et la durée médiane de l'exposition était de 728 jours pour des patients dans le groupe de fébuxostat (n 3098) et de 719 jours dans le groupe d'allopurinol (n 3092).

Le critère d'évaluation principal du MACE s'est produit à des taux similaires dans les groupes de traitement du fébuxostat et de l'allopurinol (10,8 % contre 10,4 % des patients, respectivement; rapport de risque [HR] 1,03; intervalle de confiance (IC) répété bilatéral à 95 % 0,89-1,21).

Dans l'analyse des composants individuels de MACE, le taux de décès CV était plus élevé avec fébuxostat que l'allopurinol (4,3% contre 3,2% de patients ; HR 1.34; IC à 95 % : 1,03-1,73). Les taux des autres événements MACE étaient semblables dans les groupes de fébuxostat et d'allopurinol, c.-à-d. MI non-mortel (3,6% contre 3,8% de patients ; HR 0,93; IC à 95 % : 0,72-1,21), accident vasculaire cérébral non mortel (2,3 % contre 2,3 % des patients; HR 1.01; IC à 95 % : 0,73-1,41) et revascularisation urgente due à une angine instable (1,6 % contre 1,8 % des patients; HR 0,86; IC à 95 % : 0,59-1,26). Le taux de mortalité toutes causes confondues était également plus élevé avec le fébuxostat que l'allopurinol (7,8 % contre 6,4 % des patients; HR 1.22; IC à 95 % : 1,01-1,47), principalement attribuable au taux plus élevé de décès attribuables à l'CARDIOVASCULAIRE dans ce groupe (voir la section 4.4).

Les taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'hospitalisation pour arythmie non associée à l'ischémie, d'événements thromboemboliques veineux et d'hospitalisation pour crises ischémiques transitoires étaient comparables pour le fébuxostat et l'allopurinol.

L'étude FAST est une étude prospective, randomisée, en ouvert, en aveugle, qui a comparé le profil de tolérance cardiovasculaire (CV) du fébuxostat versus allopurinol chez des patients atteints d'hyperuricémie chronique (dans les cas où un dépôt d'urate s'est déjà produit) et avec des facteurs de risque CV (c'est-à-dire des patients âgés de 60 ans ou plus et présentant au moins un autre facteur de risque CV). Les patients éligibles ont reçu un traitement par allopurinol avant leur randomisation et des ajustements de dose ont été effectués si besoin, selon le jugement clinique, les recommandations EULAR et la posologie approuvée par l'AMM. A la fin de la phase d'introduction de l'allopurinol, les patients avec un taux sérique d'acide urique < 0,36 mmol/L (< 6 mg/dL) ou recevant la dose maximale tolérée ou la dose maximale autorisée d'allopurinol ont été randomisés dans un rapport 1:1 afin de recevoir un traitement par fébuxostat, ou par allopurinol. Le critère de jugement principal de l'étude FAST était le délai d'apparition de la première survenue d'événements inclus dans le critère composite « Antiplatelet Trialists Collaborative » (APTC) qui incluait : i) hospitalisation pour infarctus du myocarde non-fatal/marqueur biologique positif du syndrome coronaire aigu (SCA) ; ii) AVC nonfatal ; iii) mortalité due à un événement CV. L'analyse primaire s'est basée sur une approche « en traitement reçu » (on-treatment (OT)). Au total, 6128 patients ont été randomisés, 3063 avec le fébuxostat et 3065 avec l'allopurinol. Dans l'analyse primaire OT, le fébuxostat était non inférieur à l'allopurinol sur l'incidence du critère de jugement principal, qui est survenu chez 172 patients (1,72/100 patients-années) sous fébuxostat comparé au 241 patients (2,05/100 patients-années) sous allopurinol, avec un HR ajusté de 0,85 (IC 95% : 0,70-1,03), p<0,001. L'analyse OT du critère de jugement principal dans le sous-groupe des patients avec des antécédents d'IDM, d'AVC ou de SCA n'a pas montré de différence significative entre les groupes de traitement : il y a eu 65 (9,5%) patients avec des événements dans le groupe fébuxostat et 83 (11,8%) patients avec des événements dans le groupe allopurinol ; HR ajusté 1,02 (IC 95% : 0,74-1,42) ; p=0,202.

Le traitement par le fébuxostat n'a pas été associé à une augmentation de la mortalité CV ou de la mortalité toute cause, globalement ou dans les sous-groupes de patients avec un antécédent d'IDM, d'AVC ou de SCA. Au final, il y a eu moins de décès dans le groupe fébuxostat (62 décès d'origine

CV et 108 décès toute cause), que dans le groupe allopurinol (82 décès d'origine CV et 174 décès toute cause).

Il y a eu une plus grande réduction du taux d'acide urique sous traitement avec fébuxostat comparé au traitement avec allopurinol.

Syndrome de Lyse Tumorale

L'efficacité et la sécurité de FEBUXOSTAT AB dans la prévention et le traitement du Syndrome de Lyse Tumorale a été évaluée dans l'étude FLORENCE (FLO-01). FEBUXOSTAT AB a montré une activité supérieure et abaisse l'uricémie plus rapidement que l'allopurinol.

FLORENCE était une étude pivot de phase III, randomisée (1 :1), en double aveugle, comparant FEBUXOSTAT AB 120 mg une prise par jour à l'allopurinol 200 à 600 mg par jour (dose quotidienne moyenne d'allopurinol [\pm écart type] : 349.7 \pm 112.9 mg), sur le contrôle du taux sérique d'acide urique. Les patients éligibles devaient être candidats pour le traitement par allopurinol ou ne pas avoir accès au rasburicase. Les critères d'évaluation primaire étaient l'aire sous la courbe représentant l'acide urique sérique ($AUC_{sUA_{1-8}}$) et la variation du taux de la créatinine sérique (sC) entre l'état initial et le 8^{ème} jour.

Au total, 346 patients présentant une hémopathie maligne traités par chimiothérapie et ayant un risque intermédiaire ou élevé de Syndrome de Lyse Tumorale ont été inclus. L' $AUC_{sUA_{1-8}}$ moyenne (mgxh/dl) était significativement inférieure avec FEBUXOSTAT AB (514.0 \pm 225.71 vs 708.0 \pm 234.42 ; différence par la méthode des moindres carrés : -196.794 [intervalle de confiance à 95% : -238.600 ; -154.988] ; p<.0001). De plus, le taux sérique moyen d'acide urique a significativement diminué avec FEBUXOSTAT AB dès les premières 24 heures de traitement et ultérieurement. Pas de différence significative de la moyenne de l'évolution de la créatininémie (%) entre FEBUXOSTAT AB et l'allopurinol (-0.83 \pm 26.98 vs -4.92 \pm 16.70 respectivement ; différence par la méthode des moindres carrés : 4.0970 [intervalle de confiance à 95% : -0.6467 ; 8.8406] ; p=0.0903). En ce qui concerne le critère d'évaluation secondaire, il n'y a pas de différence significative détectée en terme d'incidence de TLS biologique (8.1% et 9.2% dans le bras FEBUXOSTAT AB et allopurinol, respectivement ; risque relatif : 0.875 [intervalle de confiance à 95% : 0.4408 ; 1.7369] ; p=0.8488) ni pour le TLS clinique (1.7% et 1.2% dans le bras FEBUXOSTAT AB et allopurinol respectivement, risque relatif : 0.994 [intervalle de confiance à 95% : 0.9691 ; 1.0199] ; p=1.0000). L'incidence globale des signes émergents et des symptômes et des effets indésirables étaient de 67.6% vs 64.7% et 6.4% vs 6.4% avec FEBUXOSTAT AB et l'allopurinol respectivement. Dans l'étude FLORENCE, FEBUXOSTAT AB a démontré un contrôle supérieur du taux d'acide urique sérique par rapport à l'allopurinol chez les patients sous ce dernier médicament. Aucune donnée comparant FEBUXOSTAT AB et rasburicase n'est actuellement disponible.

L'efficacité et la sécurité du fébuxostat n'ont pas été établies chez les patients présentant un syndrome de lyse tumoral aigu sévère, par exemple, en échec d'un autre traitement hypo-uricémiant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets en bonne santé, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) du fébuxostat ont augmenté de façon dose-dépendante à la suite de l'administration de doses uniques et répétées de 10 à 120 mg. L'ASC a augmenté de façon plus que proportionnelle pour des doses de fébuxostat allant de 120 à 300 mg. Aucune accumulation notable n'a été observée lors de l'administration de 10 à 240 mg toutes les 24 heures. La demi-vie terminale d'élimination apparente moyenne du fébuxostat ($t_{1/2}$) est d'environ 5 à 8 heures.

Des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques de population ont été menées chez 211 patients présentant une hyperuricémie et une goutte, qui ont été traités par FEBUXOSTAT AB 40 à 240 mg une fois par jour. En règle générale, les paramètres pharmacocinétiques du fébuxostat estimés par ces analyses ont été similaires à ceux déterminés chez les sujets sains, indiquant que ces derniers sont représentatifs pour l'évaluation pharmacocinétique/ pharmacodynamique chez les patients atteints de goutte.

Absorption

L'absorption du fébuxostat est rapide ($t_{max} = 1,0 - 1,5$ h) et élevée (au moins 84%). Après des doses orales uniques ou répétées de 80 et 120 mg une fois par jour, la C_{max} est respectivement d'environ 2,8-3,2 µg/mL et 5,0-5,3 µg/mL. La biodisponibilité absolue de la formulation comprimé du fébuxostat n'a pas été étudiée.

A la suite de doses orales répétées de 80 mg une fois par jour ou d'une dose unique de 120 mg avec un repas riche en lipide, la C_{max} a diminué de respectivement 49% et 38% et l'ASC de 18% et 16%. Aucune modification cliniquement significative du pourcentage de diminution de l'uricémie n'a été cependant observée quand ce paramètre a été mesuré (doses répétées de 80 mg). FEBUXOSTAT AB peut donc être pris conjointement ou non avec une prise alimentaire.

Distribution

Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du fébuxostat est de 29 à 75 l après des doses orales de 10 à 300 mg. La liaison du fébuxostat aux protéines plasmatiques est d'environ 99,2% (principalement à l'albumine) et est constante avec les concentrations obtenues avec les doses de 80 et 120 mg. La liaison des métabolites actifs aux protéines plasmatiques est d'environ 82% à 91%.

Biotransformation

Le fébuxostat est fortement métabolisé par conjugaison via le système enzymatique diphosphate glucuronosyltransférase (UDPGT) et par oxydation via le cytochrome P450 (CYP). Quatre métabolites hydroxylés pharmacologiquement actifs ont été identifiés, dont trois ont été décelés dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains ont montré que ces métabolites oxydatifs étaient principalement formés par CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 ou CYP2C9 et que le glucuronide du fébuxostat était principalement formé par UGT 1A1, 1A8 et 1A9.

Élimination

Le fébuxostat est éliminé par voies hépatique et rénale. Après administration par voie orale d'une dose de 80 mg de fébuxostat marqué au ^{14}C , environ 49% de la dose a été retrouvée dans l'urine sous forme de fébuxostat inchangé (3%), d'acyl glucuronide de la substance active (30%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (13%) et d'autres métabolites inconnus (3%). En dehors de l'excrétion urinaire, près de 45% de la dose a été retrouvée dans les fèces sous forme de fébuxostat inchangé (12%), d'acyl glucuronide de la substance active (1%), de ses métabolites oxydatifs connus et de leurs dérivés conjugués (25%) et d'autres métabolites inconnus (7%).

Insuffisance rénale

Après administration de doses répétées de 80 mg de FEBUXOSTAT AB, la C_{max} du fébuxostat n'est pas différente entre les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport à des sujets à fonction rénale normale. L'ASC moyenne totale du fébuxostat a été environ 1,8 fois plus élevée chez les patients présentant une dysfonction rénale sévère que chez les sujets à fonction rénale normale (13,2 µg.h/mL contre 7,5 µg.h/mL). La C_{max} et l'ASC des métabolites actifs ont été respectivement deux et quatre fois plus élevées. Aucune adaptation de la posologie n'est cependant nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

Après administration de doses répétées de 80 mg de FEBUXOSTAT AB, la C_{max} et l'ASC du fébuxostat et de ses métabolites ne sont significativement différents entre les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) par rapport à des sujets à fonction hépatique normale. Aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Age

Après administration répétée de FEBUXOSTAT AB par voie orale, aucune différence significative de l'ASC du fébuxostat n'a été observée entre des sujets âgés et des sujets sains plus jeunes.

Sexe

Après administration répétée de FEBUXOSTAT AB par voie orale, la C_{max} et l'ASC du fébuxostat ont été plus élevées de respectivement 24% et 12% chez les femmes que chez les hommes. La C_{max} et l'ASC corrigées en fonction du poids ont été cependant similaires entre les sujets des deux sexes. Aucune adaptation de la dose en fonction du sexe n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets observés lors des études précliniques sont généralement survenus à des expositions supérieures à l'exposition maximale chez l'homme.

La modélisation pharmacocinétique et les données de simulation chez le rat suggèrent que, en cas de co-administration avec le fébuxostat, la dose clinique de mercaptopurine/azathioprine doit être réduite à 20% ou moins de la dose préalablement prescrite afin d'éviter d'éventuels effets hématologiques (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Chez le rat mâle, une augmentation statistiquement significative des tumeurs de la vessie (papillomes et carcinomes à cellules transitionnelles) n'a été observée qu'en association à des calculs de xanthine dans le groupe recevant une dose élevée (environ 11 fois l'exposition humaine). Aucune augmentation significative d'un autre type de tumeur n'a été observée chez la souris et le rat mâle ou femelle. Ces observations sont considérées comme une conséquence d'une composition de l'urine et d'un métabolisme des purines spécifiques à l'espèce et comme dépourvues de signification en clinique.

Une batterie standard de tests de génotoxicité n'a révélé aucun effet génotoxique biologiquement pertinent du fébuxostat.

Le fébuxostat à des doses orales allant jusqu'à 48 mg/jour n'a montré aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction chez le rat mâle ou femelle.

Aucun signe d'altération de la fertilité, d'effet tératogène ou d'effet délétère sur le fœtus lié au fébuxostat n'a été observé. Une toxicité maternelle a été observée aux doses élevées, accompagnée d'une réduction de l'indice de sevrage et du développement des petits chez le rat à une exposition d'environ 4,3 fois celle observée chez l'homme. Des études de tératogenèse menées chez la rate gestante à une exposition équivalente à environ 4,3 fois l'exposition humaine et chez la lapine gestante à une exposition d'environ 13 fois celle-ci n'ont révélé aucun effet tératogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (Grade 101)
Croscarmellose sodique
Hydroxypropyl cellulose
Cellulose Microcristalline (Grade 102)
Silice colloïdale hydratée
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique
Dioxyde de Titane
Macrogol 3350
Talc
Oxyde de fer jaune

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés Febuxostat AB sont disponibles en plaquettes thermoformées transparentes en PVC-Aluminium et en plaquettes thermoformées en PVC / PE / PVdC.

Tailles d'emballage :

Blisters : 14, 28, 30, 42, 56, 84 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout déchet ou médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE538257

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 21/11/2018

Date du dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2022.

Date d'approbation du texte : 04/2022.